

THALITA DA SILVA PIRES

**Aplasia pura da série vermelha em pacientes
Imunocomprometidos infectados pelo Parvovírus B19**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde –
FACES, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Professor Ms. Milton Rego de Paula
Junior

Brasília-DF

2016

Agradecimento

Agradeço primeiramente a Deus que me deu forças para seguir em frente mesmo diante de situações difíceis, pois a caminhada durante a graduação não foi fácil e sei que sem Deus nada disso seria possível.

Agradeço também ao meu filho e meu marido que sempre estiveram do meu lado me amparando e me aguentando, tanto nos dias de felicidades com as novas conquistas como nos dias que chegava triste e desanimada com vontade de desistir de tudo.

A minha família que mesmo não tão próxima de mim se fez presente nos momentos que precisava de ajuda e de um conselho amigo.

Aos meus irmãos por me ajudarem nos momentos de necessidade, me dando apoio quando precisava.

Aos meus pais por me ensinarem que a educação é o melhor caminho para conseguir alcançar os sonhos que almejamos e por me incentivarem a trilhar o caminho certo.

Aos meus amigos da faculdade que me ajudaram na caminhada deixando- a mais leve e alegre, Alinne, Marianne, Igor, Alessandra e aos demais colegas de classe. Alinne e Marianne obrigada por cada momento de alegria, risadas inigualáveis, trabalhos bem apresentados e aqueles que não foram tão bons assim e principalmente pelo companheirismo.

Agradeço ao meu professor orientador Milton Rego, um excelente professor de hematologia que me fez ficar ainda mais apaixonada pela área e ter certeza que a hematologia é minha grande paixão como profissional e futura biomédica.

Aplasia pura da série vermelha em pacientes imunocomprometidos infectados pelo Parvovírus B19.

THALITA DA SILVA PIRES*

MILTON REGO DE PAULA JUNIOR**

RESUMO

A aplasia pura da série vermelha (APSV) é uma patologia ocasionada pela inibição na produção de precursores eritroides na medula óssea, podendo ser de origem congênita ou adquirida. O objetivo deste estudo é descrever por meio de uma revisão da literatura a ocorrência da aplasia pura da série vermelha em pacientes imunocomprometidos infectados pelo Parvovírus B19. O parvovírus B19 é um fator importante para o desenvolvimento da aplasia eritroide de origem adquirida, sendo responsável pela parada na produção de eritrócitos. Na APSV é observada uma diminuição na série vermelha enquanto as séries megacariocítica e granulopoiética se apresentarão em níveis normais. Por se tratar de uma doença que vai ser ocasionada por um vírus que utilizará a fragilidade do sistema imunológico para invadir e se replicar no organismo, pessoas com algum imunocomprometimento estarão mais suscetíveis a esta patologia.

Palavras-chave: Aplasia eritroide, Reticulopenia, Proeritroblasto Gigante, Parvovírus B19.

Pure red cell aplasia in immunocompromised patients infected with parvovirus B19.

ABSTRACT

Pure red cell aplasia (PRCA) is a disease caused by inhibiting the production of erythroid precursors in the bone marrow, which may be congenital or acquired. The aim of this study is to describe through a literature review the occurrence of pure red cell aplasia in immunocompromised patients infected with parvovirus B19. Parvovirus B19 is an important factor for the development of erythroid aplasia acquired origin, is responsible for stopping the production of erythrocytes. In APSV is observed a decrease in the red series while megakaryocytic and granulopoietic series will present at normal levels. Because it is a disease that will be caused by a virus that uses the weakness of the immune system to invade and replicate in the body, people with some immunocompromised are most susceptible to this disease.

Key words: erythroid aplasia, reticulocytopenia, Proerythroblast Giant, parvovirus B19

* Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB.

**Biomédico, Mestre em Patologia Molecular – UNB, professor de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília - UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

A Aplasia pura da série vermelha (APSV) é uma desordem medular, ocasionada pela diminuição ou até mesmo ausência dos precursores eritróides na medula óssea (FISCH; HANDGRETINGER; SCHAEFER, 2000). A síndrome foi retratada pela primeira vez em 1922 por Paul Kaznelson, onde foi observada por meio de caso clínico a diminuição e ausência de células progenitoras de uma mesma linhagem chamada de citopenia de uma única linhagem, onde os precursores eritróides se encontravam ausentes e a série granulopoiética e megacariocítica estavam normais (YOSHIDA, 2008).

A Aplasia pura da série vermelha pode ter origem congênita, como no caso da anemia de Diamond - Blackfan onde ocorrem alterações genéticas que atingem a linhagem eritroide, pode ser de origem adquirida, como no caso das infecções por Parvovírus B19 (FISCH; HANDGRETINGER; SCHAEFER, 2000), pode ser de origem idiopática, ou seja, de causa desconhecida e ainda em pacientes com Timona ou durante utilização de imunossupressores que irão desencadear uma inibição na produção dos eritrócitos como, por exemplo, a ciclosporina e os corticosteróides. A aplasia eritroide adquirida ocasionada pelo parvovírus B19 tem uma ligação direta com a inibição na produção de eritrócitos, onde o vírus causa um dano seletivo às estas células e ocorre a destruição e até mesmo a supressão da medula (HOFFBRAND; PETTIT, 2001).

O Parvovírus B19 foi constatado pela primeira vez em 1975 por Cossart et al, durante análise de testes sorológicos para a detecção do vírus da hepatite B em amostras de doadores de sangue (GONÇALVES et al., 2003).

O Parvovírus é composto integralmente de proteína e DNA (ácido desoxirribonucléico) fita simples, é um dos menores vírus DNA medindo entre 18 a 26 nanômetros, possuem replicação independente, não necessitando de um vírus auxiliar (SETÚBAL, 2001).

O Parvovírus B19 é chamado de eritrovírus, pois confere tropismo pelos precursores eritroides, pertence à família *Parvoviridae* e é o único de sua família que é patogênico ao homem (GARCIA, 2010). O vírus possui três proteínas, sendo duas proteínas estruturais VP1 e VP2 e uma proteína não estrutural NS1. É um vírus DNA cadeia simples não envelopado e possui facilidade em se ligar ao antígeno P denominado globosídeo que é o receptor para o vírus. O antígeno P não é exclusivo dos eritrócitos está presente também nas células hepáticas, coração fetal, trofoblastos e endotélio (SHABANI et al., 2015).

Este trabalho tem como objetivo descrever por meio de uma revisão da literatura a ocorrência da aplasia pura da série vermelha em pacientes imunocomprometidos infectados pelo Parvovírus B19.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste na revisão bibliográfica narrativa de publicações nacionais e internacionais de artigos de periódicos científicos, teses e dissertações nas bases de dados da Bireme e EBSCOhost. O trabalho foi limitado às publicações nacionais e internacionais descritas nos anos de 2000 a 2016 que contemplem a infecção pelo parvovírus B19 como fator causal da aplasia pura da série vermelha em pacientes com algum tipo de imunocomprometimento. Como critérios de exclusão foram dispensados as publicações anteriores ao ano 2000, que não tenham uma correlação do vírus como fator patognomônico da aplasia eritroide pura. Foram utilizadas para a busca as seguintes palavras chave: Parvovírus B19, eritrovírus, eritroblastopenia, reticulopenia e aplasia eritroide.

Foram consultados também livros texto de Hematologia e microbiologia clínica, sites de organizações e resoluções como bases teóricas importantes e indispensáveis para a descrição da fisiologia do vírus e da fisiopatologia da aplasia pura da série vermelha e alguns artigos anteriores ao ano 2000 para uma melhor compreensão do mecanismo da doença e de sua etiopatogenia.

3. DESENVOLVIMENTO

A aplasia pura da série vermelha (APSV) é uma insuficiência medular que tem como principais características a inibição de precursores eritroides na medula óssea e uma reticulopenia significativa, sendo esta inibição especificamente na série vermelha, não ocorrendo nas demais séries da linhagem sanguínea. No hemograma é observada uma anemia normocítica e normocrômica e a contagem de reticulócitos extremamente reduzida. A aplasia pura da série vermelha pode se apresentar na forma congênita como no caso da anemia de Diamond Blackfan, na forma adquirida tendo como princípios de acometimento outras doenças, medicamentos e infecções e a forma idiopática aquela que ainda não se tem causa definida (GELLER; SCHEINBERG, 2015). A APSV pode ocasionalmente se apresentar como anemia macrocítica, como no caso da anemia congênita, denominada anemia de Diamond Blackfan (DJALDETTI et al., 2003).

A APSV pode ser classificada como congênita ou adquirida e subclassificada como primária e secundária. A APSV primária é assim classificada quando a etiologia da doença não pode ser identificada por nenhum método de diagnóstico disponível. Na APSV secundária as causas são diversificadas, podendo ocorrer por infecção viral, doenças vasculares de colágeno, após transplantes e por doenças malignas, sendo considerada uma doença de causas diversas (MALHOTRA et al., 2008).

3.1 Principais causas da aplasia pura da série vermelha

A anemia de Diamond Blackfan ou aplasia pura da série vermelha congênita é caracterizada por uma inibição de precursores na medula óssea, reticulopenia, anemia macrocítica, anormalidades congênitas sendo as principais anormalidades o dismorfismo crânio facial, anomalias urogenital e dos membros superiores, sendo estes pacientes mais susceptíveis a doenças malignas tais como leucemias, tumores sólidos e síndrome mielodisplásica (DELAPORTA et al., 2014). Na aplasia pura da série vermelha de origem congênita foi observada uma mutação no gene que codifica a proteína ribossômica S19 (HOFFBRAND; PETTIT, 2001).

A causa da anemia pode ocorrer de forma esporádica, porém estudos dizem que 40 a 45% dos casos são de origem familiar, sendo transmitida geneticamente como uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, a base da doença é dita como heterogênea onde é detectado um ponto de mutação ou deleção dos genes de proteína ribossomal, sendo as principais proteínas ribossomais envolvidas RPS19, RPS24, RPS17, RPL35A, RPS7, RPL5, RPL11, RPS10, RPS26, RPL26 e RPL15. Esta mutação causa haploinsuficiência levando a uma proteína com ausência ou com moléculas deficientes. A anemia de Diamond Blackfan está relacionada diretamente com a biogênese e ou função ribossômica (DELAPORTA et al., 2014).

A APSV pode ocorrer raramente como complicações em transplantes de medula óssea devido a incompatibilidade ABO (KHAN et al., 2014), está relacionada também a célula T com função anormal onde o IgG ataca os precursores eritroides e a eritropoietina, diversas outras causas, como doenças auto-imunes, timoma e algumas outras doenças hematológicas podem causar APSV (FALLAHI; AKBARIAN; DABIRI, 2014).

Aplasia pura da série vermelha ocasionada pelo uso de medicamentos pode ocorrer pela produção de anticorpos contra certos medicamentos, tais como a eritropoietina, onde há

uma formação de anticorpos que acabam se ligando as hemácias pelo fato de haver semelhanças entre certas regiões das hemácias e as moléculas do medicamento, levando assim a hemólise do eritrócito e ocasionando anemia grave (IAPO, 2013).

A etiologia da APSV por infecção viral foi tida como hipótese por vários autores pela presença de alguns tipos de manifestações, tais como sintomas respiratórios, gastroenterites e febres intercorrentes. Em casos isolados foram achados alguns vírus como fatores etiológicos da doença, dentre estes foi possível observar a mononucleose infecciosa e a hepatite viral, porém a maior parte dos casos de eritroblastopenia se dá pela infecção causada pelo parvovírus B19, sendo relacionado diretamente com o tropismo do vírus pelos eritrócitos na medula óssea (ESLEV; SOLTAN, 1996).

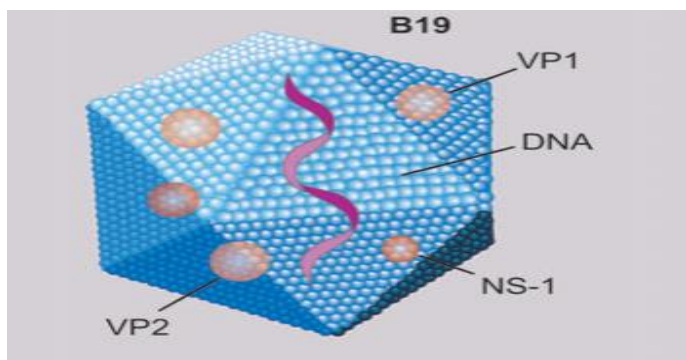
3.2 Parvovírus B19

O Parvovírus B19 foi constatado pela primeira vez em 1975 por Cossart colaboradores, durante análise do vírus da hepatite B em testes sorológicos de amostras de doadores de sangue (GONÇALVES et al., 2003).

Como o vírus não tem um mecanismo próprio de replicação, necessita dos precursores eritroides, ou seja, necessita da célula do hospedeiro para se replicar, sendo essa replicação durante o ciclo celular entre a fase final S e início da fase G2 (GARCIA, 2010).

O Parvovírus é assim denominado, pois é um vírus pequeno, onde o seu formato e tamanho são regulares juntamente com sua singularidade por conter filamento único de DNA (KONEMAN, 2012). Na **figura 1** temos o parvovírus B19 e suas proteínas estruturais.

Figura 1: Parvovírus B19 partículas icosaédrica simétricas e suas proteínas estruturais

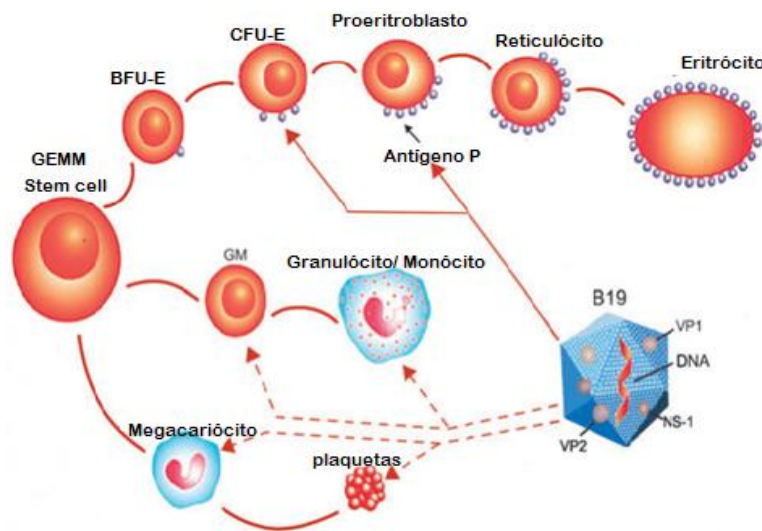


Fonte: Broliden, Tolfvenstam e Norbeck (2006).

O Parvovírus B19 é chamado de eritrovírus, pois confere tropismo pelos precursores eritroides, pertence à família *Parvoviridae* e é o único de sua família que é patogênico ao homem (GARCIA, 2010). O vírus possui três proteínas, sendo duas proteínas estruturais VP1 e VP2 e uma proteína não estrutural NS1. É um vírus DNA fita simples não envelopado e possui facilidade em se ligar ao antígeno P denominado globosídeo que é o receptor para o vírus. O antígeno P não é exclusivo dos eritrócitos está presente também nas células hepáticas, coração fetal, trofoblastos e endotélio (SHABANI et al., 2015).

Possui em torno de 5600 nucleotídeos, onde há duas ORFs, que são estruturas abertas para leitura. As ORFs são responsáveis por codificar três proteínas. A proteína não estrutural NS1 que é importante para replicação viral, é codificada pela primeira ORF e as proteínas estruturais VP1 e VP2 que são proteínas virais, são codificadas pela segunda ORF (SANABANI et al, 2006). Na figura 2 temos um exemplo da ligação do parvovírus B19 aos precursores eritroides.

Figura 2: Parvovírus B19 e ligação aos eritroblastos imaturos, demonstrando a ligação do vírus ao antígeno P.



BFU-E: unidades formadoras de "explosão" eritroide.
 CFU-E: unidades formadoras de colônia eritroide.
 Stem cell GEMM : Célula tronco formadora de granulócito, eritrócito, macrófago e megacariócito.

Fonte: Adaptado de Broliden, Tolfvenstam e Norbeck (2006).

A proteína não estrutural NS1 é importante para a replicação viral e indução da apoptose, ocorrendo a apoptose pela via da caspase 3 e sendo inibida pela Bcl-2. O parvovírus B19 precisa de uma célula que esteja sempre em replicação, ou seja, uma célula que tenha replicação ativa (SHABANI et al., 2015).

O parvovírus contém 3 genótipos, o genótipo 1 é responsável pela inibição temporária na produção de precursores eritroides na medula óssea em pacientes imunocompetentes, crise aplástica eritróide, aplasia pura da série vermelha, citopenias e reticulopenia em imunocomprometidos. Os genótipos 2 e 3 ainda são inconclusivos quanto aos estudos em seres humanos (GARCIA, 2010).

A presença do vírus no sangue ocorre na primeira semana após o contato, com duração em torno de 5 dias e um aumento significativo da viremia nos 2 primeiros dias. A infecção pelo Parvovírus B19 pode acometer crianças e adultos, os sintomas mais comuns em crianças são erupção cutânea e febre ligeira denominada eritema infeccioso chamada também da quinta doença e em adultos podem ser assintomáticos ou apresentar uma doença que vai variar de leve a aguda (OLIVEIRA et al., 2008).

Em pessoas imunocompetentes infectadas pelo Parvovírus B19 o próprio organismo irá gerar uma resposta imune humoral que será responsável pela eliminação do vírus. Entre o 7º e 14º dia após a infecção ocorre uma resposta mediada pela imunoglobulina IgM, onde haverá um declive da viremia no organismo do hospedeiro. Os pacientes imunocomprometidos que são infectados pelo eritrovírus possuem uma dificuldade maior no combate a infecção, pois seu organismo está impossibilitado de produzir anticorpos para destruir o vírus ou produzem anticorpos, mas a produção é ineficiente para conseguir destruir o vírus e evitar sua replicação no organismo (ZHANG et al., 2012).

Estudos soropidemiológicos realizados com adultos mostram que 60% a 90% destes, possuem anticorpos contra o Parvovírus B19. A infecção é mais comum em crianças, onde se apresenta como eritema infeccioso, em adultos pode ser responsável por artropatias, em gestantes pode ocasionar hidropisia fetal e em pessoas imunocomprometidas o parvovírus poderá infectar as células eritroides ocasionando anemia crônica (EID et al., 2006).

A transmissão do vírus pode ocorrer verticalmente da mãe para o feto, por via respiratória, por transfusão sanguínea e de seus hemoderivados e através do transplante de órgãos (EID; CHEN, 2013).

Em 1989 foi a primeira vez que a infecção pelo eritrovírus foi citada no Brasil. Alguns achados foram referidos em anos anteriores, 1983 e 1985, porém não foram publicados (GARCIA, 2010).

No estágio agudo da infecção o paciente pode apresentar suspensão na produção das células progenitoras da série vermelha por alguns dias sem causar repercussão clínica, porém em pacientes com anemia hemolítica crônica pode ocorrer à crise aplástica transitória onde há a diminuição dos níveis de hemoglobina e em pacientes imunossuprimidos como pacientes infectados pelo HIV, doença linfoproliferativas ou que passaram por transplantes de órgãos podem apresentar aplasia eritroide com impacto clínico relevante (DUARTE et al, 2008).

3.3 Epidemiologia do Parvovírus B19 no Brasil

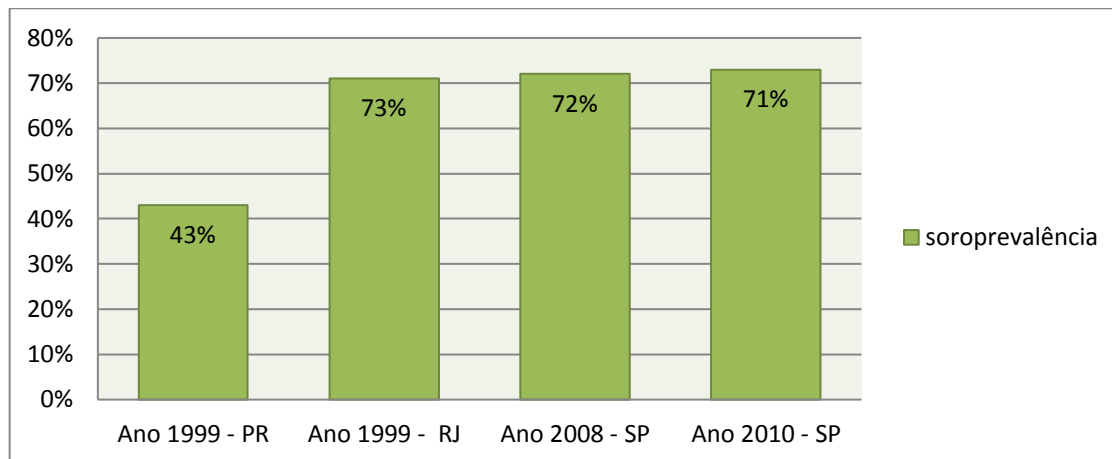
No Brasil não foram constatados dados disponibilizados sobre o Parvovírus B19 pelo Ministério da saúde por não se tratar de um acometimento de notificação compulsória. Todos os dados dispostos neste trabalho são de artigos científicos, teses e dissertações.

Em um estudo realizado em Manaus com 1.107 pacientes com doenças exantemáticas, foi possível identificar 47 casos de parvovírus B19, sendo os principais sinais e sintomas observados, febre, artralgia, cefaléia e exantema (FIGUEIREDO et al., 2005).

Na localidade de Ribeirão Preto, SP, um estudo feito com gestantes com intuito de analisar a transmissão vertical mostrou que das 245 gestantes observadas 154 apresentaram infecção remota ou aguda por parvovírus B19, sendo que 134 apresentaram marcadores para infecção remota e 20 apresentaram marcadores para infecção aguda, sendo 11 com IgG e IgM positivas e 9 com IgG negativa e IgM positiva (GONÇALVES et al., 2003).

Em estudo publicado em 2010 por Garcia comparando as soroprevalência do parvovírus B19 no Brasil realizado por vários autores, foi possível observar que no estado do Pará conforme Freitas et al., no ano de 1990 a prevalência do vírus foi de 43% , Nascimento et al., neste mesmo ano no estado do Rio de Janeiro obteve em seu estudo uma prevalência de 73%, no ano de 2008 Huatuco na cidade de São Paulo demonstrou em seu estudo uma prevalência de 72% acompanhando o estudo de Garcia no ano de 2010 que apresentou uma prevalência muito parecida que foi de 71% (GARCIA, 2010).

Figura 3: Soroprevalência do Parvovírus no Brasil dos anos de 1999 a 2010 nos Estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Pará.



Fonte: Garcia et al. (2010).

3.4 Imunopatologia do Parvovírus B19

O vírus B19 que tem o ser humano como habitat natural, sua distribuição é mundial e sua transmissão interpessoal. As principais doenças ocasionadas por este vírus são eritema infeccioso, doença hemolítica do recém nascido e anemia (KONEMAN, 2012).

O Parvovírus é responsável por uma série de agravos, sendo os de maior repercussão clínica o eritema infeccioso, artropatia, crise aplástica transitória, anemia persistente e hidropisia fetal. Em pessoas imunocompetentes podem ser evidenciadas infecções persistentes sem repercussão clínica, sendo observado DNA viral anos após a infecção pelo vírus, já em imunocomprometidos pode ocasionar anemias severas que podem agravar o quadro clínico do paciente (SANABANI et al., 2006).

O vírus é transmitido por meio de vias aéreas, verticalmente e através de transfusão sanguíneas e seus hemoderivados, sendo este último com uma ocorrência de acometimento menor entre os infectados. Como o Parvovírus B19 é muito pequeno e não envelopado, se torna um vírus de difícil remoção quando utilizado os métodos de filtração e lavagens convencionais, facilitando a transmissão do vírus por meio do plasma e seus hemoderivados (ZHANG et al., 2012).

Há um risco de 9 a 10% de o feto vir a óbito quando observada a infecção pelo parvovírus B19 em mulheres que se encontram entre as 20 primeiras semanas de gestação. A

análise da infecção pelo parvovírus B19 não é realizada durante a triagem pré-natal de rotina (GUIDOZZI; BALLOT; ROTHBERG, 1994).

A infecção pelo vírus tem uma variação sazonal, geralmente ocorre no final do inverno, perdura toda primavera podendo chegar até o início verão. Foi observado que o vírus é mais frequente em climas temperados e tem um aumento significativo a cada três ou quatro anos (GARCIA, 2010).

3.4.1 Hidropsia fetal

Ocorre através de transmissão vertical. Durante a gravidez a mulher transmite o vírus ao feto por meio de uma infecção as células progenitoras fetais, tendo como principal fator o tropismo do vírus ao antígeno P, presente no trofoblasto e coração fetal, ocasionando anemia profunda e insuficiência cardíaca no feto podendo levá-lo a morte (LASSEN et al., 2012).

3.4.2 Aplasia pura da série vermelha (APSV)

Como o vírus possui tropismo pelo antígeno P presente nos eritrócitos, há uma inibição na produção dos precursores eritroides na medula óssea, ocasionando anemia severa em imunocomprometidos e com rápida remissão em imunocompetentes (ZHANG et al., 2012).

Na infecção pelo parvovírus B19 o vírus vai invadir e se proliferar dentro da célula, se espalhando para novas células progenitoras até ter sua parada interrompida por uma resposta aguda dos anticorpos IgG e IgM, onde se observa uma curta duração da doença (ESLEV; SOLTAN, 1996).

3.4.3 Pacientes imunocomprometidos

Em pacientes que possuem um eritrócito com um tempo de vida curto, infecção crônica e anemia hemolítica, uma eritroblastopenia transitória causada pelo parvovírus B19 poderá gerar uma anemia grave levando o paciente a óbito. Em gestantes infectadas o vírus é capaz de atravessar a barreira placentária, porém os anticorpos não, facilitando à invasão as células progenitoras fetais ocasionando hidropsia fetal e aborto. Em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou que estejam sendo tratados com quimioterapia irão apresentar infecção persistente e duradoura ocasionando APSV (ESLEV; SOLTAN, 1996).

3.5 Aplasia pura da série vermelha associada ao Parvovírus B19

A APSV associada ao parvovírus B19 ocorre geralmente em pacientes imunocomprometidos, pois estes são incapazes de montar uma resposta imunológica contra o vírus ocasionando uma anemia crônica devido a uma insuficiência persistente dos precursores eritroides na medula óssea (HEEGAARD; BROWN, 2002).

Algumas condições patológicas predispoem a APSV infecciosa como podemos observar na tabela abaixo.

Tabela 1: Condições predisponentes a APSV por parvovírus B19.

<i>Patologias que predispoem a APSV</i>
Leucemia Linfóide Aguda
Leucemia Mielóide Aguda
Leucemia Mielóide Crônica
Síndrome Mielodisplásica
Linfoma de Burkitt
Infecção pelo HIV
Transplante de Medula Óssea
Transplante de Órgãos
Tratamento de quimioterapia

Fonte: Heegaard e Brown (2002).

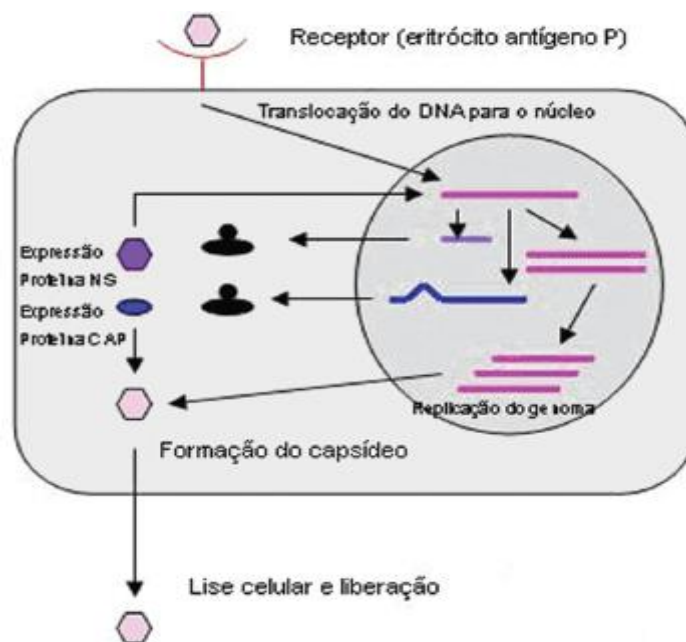
3.6 Antígeno P

O antígeno P foi descrito em 1927 por Landsteiner e Levine, sendo identificados dois antígenos comuns, P1 e P, e um terceiro que é muito mais raro o antígeno Pk . Pessoas com fenótipos P1 possuem os antígenos P1 e P, pessoas com o fenótipo P2 possui somente o antígeno P. Pessoas com o fenótipo raro P1k não possuem nenhum antígeno P em seus globulos vermelhos. Pessoas com o fenótipo raro precisam de um cuidado especial pois possuem um risco elevado de hemólise se receberem transfusões de sangue contendo antígeno P. Além do fato de hemolise em casos de transfusões em pacientes com a não presença do antígeno P também é possível observar que parvovírus B19 não hemaglutina em pessoas sem o antígeno P sendo então imunes à infecção por B19 e sua medula óssea seria resistente à infecção por B19 (BROWN et al., 1994).

O gene B3GALT3 localizado no cromossomo 3q25 é responsável pela produção do antígeno P, este é denominado globosídeo e faz parte do sistema do grupo sanguíneo eritrocitário. O antígeno P é especificamente o receptor do eritrovírus, o qual infecta os precursores eritróides (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009).

O parvovírus B19 tem tropismo pelo antígeno P, ou seja, o vírus se liga ao antígeno P do sistema eritrocitário conhecido com globosídeo. A presença do antígeno P não é específica dos eritrócitos está presente também nas células endoteliais, placenta, fígado fetal e células do coração. O vírus após se fixar ao antígeno P vai se replicar de uma forma dependente aos fatores específicos de transcrição dos eritrócitos. (BROWN et al., 1994). Na figura 4 é possível observar a replicação do vírus através da ligação ao antígeno P.

Figura 4: Replicação do parvovírus B19.



Fonte: Adaptado de Kasamatsu e Nakanishi (1998).

3.7 Quadro clínico e laboratorial da APSV

A doença se apresenta de forma lenta tendo os seus primeiros sintomas identificados tardiamente, a anemia é o quadro mais significativo da APSV. Na anamnese não serão observadas muitas alterações patológicas, a mais comum é a palidez devido à anemia, porém em pacientes que apresentam algum tipo de imunocomprometimento poderão apresentar algumas alterações na análise clínica. No mielograma a série branca estará normal e os precursores eritroides estarão ausentes. A diferenciação da série branca continuará de forma normal, em alguns casos é possível observar uma infiltração de linfócitos na medula óssea, nos exames sorológicos a análise de transferrina, ferritina, vitamina b12 e ácido fólico estarão normais, porém a dosagem de eritropoietina no soro se encontrará aumentada (DJALDETTI et al., 2003). Nos exames hematológicos são observadas algumas alterações como demonstrado na tabela abaixo.

Quadro 1 - Quadro laboratorial da APSV

Diagnóstico laboratorial	
Anemia	Normocítica normocrômica
Reticulócitos	↓ 1%
Glóbulos brancos	Normal
Medula óssea	Ausência de precursores eritroides
	Pequena infiltração de linfócitos
	Anormalidade celular

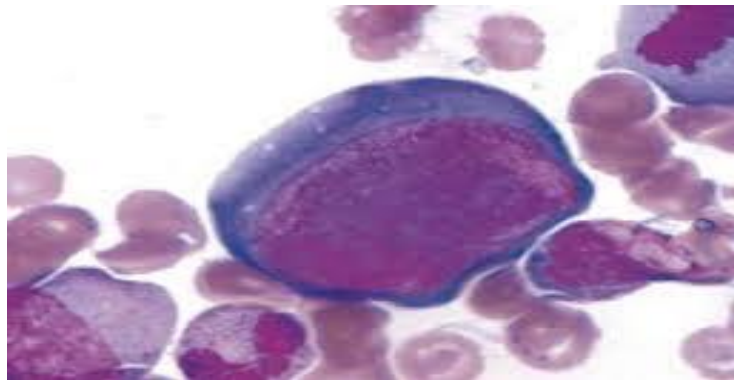
Fonte: DJaldettii et al. (2003).

3.8 Anormalidade celular

Devido à infecção causada pelo vírus B19V nos progenitores eritroides é observado na medula óssea uma anormalidade celular característica da patologia, a presença de pronormoblasto gigantes com inclusões nucleares (ANGELIN et al., 2002). Estas células são

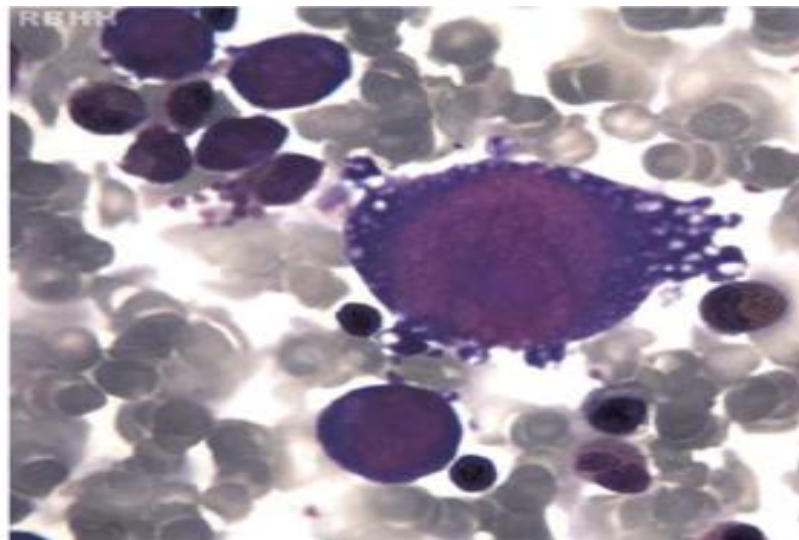
células que medem entre 25 a 32 μ , são células imaturas, possuem corpúsculo de inclusões intranucleares eosinofílicas, marginalização da cromatina celular e vacuolização citoplasmática observadas tanto *in vivo* como *in vitro* (KODURI, 1998). Estas alterações podem ser observadas nas figuras abaixo.

Figura 4: Pronormoblasto gigante de aspirado da medula óssea.



Fonte: Carillo et al. (2006).

Figura 5: Proeritroblasto gigante com inclusões citoplasmáticas, sugerindo infecção por parvovírus B19, aspirado de medula óssea.



Fonte: Garcia, Sabino e Martinez (2009).

3.9 Casos de APSV descritos na literatura

Setúbal e colaboradores no ano de 2003 descreveram o caso de um paciente HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) positivo, homem, 32 anos, apresentando hematócrito de 23 % e uma concentração de hemoglobina de 7,5 g/dl, sendo diagnosticado primeiramente como paciente com falência de medula óssea, sendo tratado com transfusões sanguíneas, após cinco transfusões sem melhora aparente, foi internado e posteriormente diagnosticado com anemia hemolítica auto-imune ocasionada pelo HIV, foi tratado com prednisona, ainda internado foi submetido ao teste de dot blot de sangue periférico e teste de anticorpos IgG, apresentando resultado positivo para parvovírus B19, tendo o diagnóstico confirmado com uma biópsia de aspirado de medula óssea. Paciente foi tratado porém apresentou reincidência onde obteve um tratamento específico com imunoglobulina humana intravenosa, 400 mg / kg / dia durante sete dias, apresentando melhora após este tratamento.

Em 2008, Duarte et al. publicaram um caso de um homem, com glomerulonefrite crônica, 35 anos, submetido a transplante renal, apresentando anemia severa onde suas taxas hematimétricas se apresentavam com um decréscimo da hemoglobina de 14,0 g/dL para 4,8 g/dL em 60 dias, sem hemólise, onde o teste de Coombs direto se apresentava negativo, reticulócitos 0,06%, bilirrubina total e indireta e LDH normais. Na medula óssea foram observados 2% de eritroblastos com vários proeritroblastos gigantes com inclusões intranucleares e morfologias atípicas. A análise histológica evidenciou alguns eritroblastos gigantes com inclusões intranucleares. Após análise sorológica para parvovírus B19 o diagnóstico de APSV por parvovirose foi confirmado. A terapêutica correta foi administrada, com isso o paciente começou uma recuperação lenta das taxas de hemoglobina e reticulócitos, normalizando em três meses os valores hematimétricos.

Estudo realizado por Lima et al. em 2004 descreve um caso de anemia hemolítica hereditária com apresentação de anemia aplásica ocasionada pelo parvovírus B19 . O caso retrata uma criança com 31 meses, caucasiana, do sexo feminino, internada no Rio de Janeiro com um quadro de anemia, antes de sua internação paciente apresentou febre e palidez cutânea, onde foi tratada com amoxicilina e ácido clavulânico por ter sido diagnosticada com amigdalite, após agravamento do estado da criança foi encaminhada novamente ao hospital apresentando quadro de astenia e agravamento da palidez. Foram realizados testes hematológicos onde os resultados revelaram uma anemia grave. Os índices hematimétricos obtidos foram: Hemoglobina de 2,3 g/dL, VCM 68,7 fL HCM 23.2 pg, CHCM 34,7mg/dL, indicando uma anemia microcítica, ligeiramente hipocrômica com o CHCM dentro da

normalidade, a contagem de leucócitos e plaquetas normais, o teste de Coombs direto se apresentava negativo, não foi realizada a contagem de reticulócitos, bilirrubina total aumentada e bilirrubina direta e LDH normais. Como a anemia se apresentava de forma grave foi necessário realizar transfusão de urgência. Como já havia suspeita de crise aplásica desde a entrada da paciente na internação foi realizado o teste sorológico para parvovírus B19 que se apresentou como positiva. Realizado o tratamento adequado e paciente evoluiu de forma favorável recebendo alta, quatro dias após internação.

Uma análise retrospectiva de infecção por parvovírus B19 durante gravidez realizada entre os anos de 2009 a 2012 através do INSA (INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE) com 33 gestantes que apresentaram em seu quadro clínico rash cutâneo, morte fetal e anomalia fetal. Dos 33 casos analisados 12,1 % apresentaram infecção pelo parvovírus B19, todos com diagnóstico de hidropsia fetal (INSA, 2013).

Em um estudo realizado pela Hemobrás (Indústria Brasileira de hemoderivados e biotecnologia) no ano de 2009 mostra que a prevalência do vírus B19 em doadores de sangue do Estado do Rio de Janeiro é de 4,7 em cada 100.000 doadores, quando realizado o NAT (teste de ácido nucléico) em pool de 100 amostras (HEMOBRÁS, 2009).

3.10 Diagnóstico e tratamento

Segundo a Portaria Nº 449, de 29 de Abril de 2016 da Secretária de Atenção a Saúde (BRASIL, 2016). O diagnóstico clínico e laboratorial se dá conforme o quadro 2.

Quadro 2: Manifestações clínicas e laboratoriais da APSV

Manifestações clínicas	Diagnóstico laboratorial
Anemia	Anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia.
Paciente pode apresentar sintomatologia leve ou ausente no diagnóstico	Reticulocitopenia acentuada (reticulócitos < 10.000/microlitro).
Pesquisar durante a anamnese o uso de medicamento, exposição a fármacos e infecções.	Contagens normais de plaquetas e leucócitos.
Pesquisar sinais clínicos de alguma doença base.	Medula óssea com megacariopoiese, linfopoiese e mielopoiese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides.

Fonte: BRASIL (2016).

Segundo a Portaria Nº 449 do Ministério da Saúde, para investigação da causa secundária de APSV é necessário solicitar exames específicos (BRASIL, 2016).

- Hemograma completo, com análise de esfregaço periférico e contagem de reticulócitos;
- Tomografia computadorizada de tórax para investigação de timoma;
- Anti-HIV, anti-HCV;
- Biópsia e aspirado de medula óssea;
- Anticorpo antinuclear.

3.10.1 Diagnóstico específico para APSV por parvovírus B19

Os pacientes com infecções crônicas pelo parvovírus B19 apresentarão um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes na biópsia de medula óssea; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral no soro por técnicas de biologia molecular (BRASIL, 2016).

3.11 Tratamento

O tratamento da APSV ocasionada por parvovírus B19 é realizado com a aplicação intravenosa de gamaglobulina humana, contendo anticorpos em quantidade suficiente para diminuir a viremia. As doses tem variações, se encontrando em torno de 400 mg/kg, o tratamento tem duração de 1 a 5 dias. Em caso de recidivas o tratamento é repetido. Geralmente pacientes imunodeficientes têm recaídas e necessitam de um novo tratamento, ou profilaxia (SETUBAL et al., 2001).

Não há medicamento antiviral para o tratamento da infecção pelo Eritrovírus e ainda não há vacinas disponíveis para prevenção da infecção (YOUNG; BROWN, 2004).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os aspectos pesquisados, o presente trabalho demonstra que a fisiopatologia da APSV com o Parvovírus B19 como fator patognomônico pode estar relacionada ao agravamento do quadro clínico de alguns pacientes com determinados tipos de

imunocomprometimento. Pacientes com imunodepressão, como pacientes com AIDS e pacientes que possuem uma hemácia com tempo de vida curta, tais como aqueles com doença falciforme e doença hemolítica auto-imune, assim como pacientes que foram submetidos a transplantes e gestantes, estão susceptíveis a esta infecção e possível crise aplásica eritrocitária na medula óssea. Identificar os fatores causais da APSV é de fundamental importância para permitir um diagnóstico preciso e um tratamento adequado a ser adotado.

O principal fator descrito na literatura como desencadeante da APSV em imunocomprometidos é a ligação do parvovírus B19 ao antígeno P, o tropismo do vírus pelo antígeno P permite que ele se instale no organismo do paciente e se replique inibindo a produção de eritrócitos e consequentemente gerando uma anemia severa.

Por todos os aspectos dispostos a partir dos estudos publicados, é observada a susceptibilidade de disseminação do parvovírus B19 no Brasil, que por não se tratar de uma doença com grande repercussão clínica em imunocompetentes não é amplamente divulgada e, sendo assim a transmissão em imunocomprometidos não é prontamente identificada, dificultando o diagnóstico da APSV, e prolongando o tempo do vírus no organismo do indivíduo e o tempo de remissão da APSV.

É imprescindível que os profissionais de saúde que lidam diretamente com pacientes imunocomprometidos, que demonstram uma taxa de hemoglobina diminuída e alterações específicas nos índices hematimétricos e uma normalidade nas séries megacariocíticas e granulopoieticas, sinais indicativos de APSV, sejam encaminhados a exames sorológicos para determinação da causa consequência da anemia, já que a anemia não se trata de causa primária e sim causa secundária, onde será possível obter o possível diagnóstico de APSV, iniciando um tratamento correto em tempo hábil para uma completa remissão da doença, sem o agravamento do quadro clínico do paciente.

5. REFERÊNCIAS

- ANGELIN, B. P. et al. Erythroblastopenia secondary to parvovirus B19 infection. **Anales españoles de pediatría**. Barcelona, v. 57, n. 2, p. 172-173, Aug. 2002.
- BROWN, K. E. et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). **The New England journal of medicine**. Boston, v. 330, n.17, p. 1192-1196, Apr. 1994.
- BRASIL. PORTARIA Nº 449, DE 29 DE ABRIL DE 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha. **Diário Oficial da União**, Brasília, n. 82, 02 Maio 2016. Seção 1. p. 53.
- BONIFÁCIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 31, n. 2, p. 104-111, Mar./Abr. 2009.
- BROLIDEN, K.; TOLFVENSTAM, T.; NORBECK, O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. **Journal of internal medicine**. Oxford, v. 260, n. 4, p. 285-304, Oct. 2006.
- CARILLO, M. P. et al. Aplasia adquirida de la serie roja por infección por parvovirus B19 en una adolescente con trasplante renal. **Boletín Medico del Hospital Infantil de Mexico**. Distrito Federal, v.63, n.4, p. 255 -263, Jul - Ago. 2006.
- DUARTE, G. et al. Aplasia pura de série vermelha secundária a parvovirose em transplantado renal. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, p. 70 – 70, Fev. 2008.
- DJALDETTI, M. et al. Pure red cell aplasia--a rare disease with multiple causes. **Biomedicine & pharmacotherapy**. New York, v. 57, n.8, p. 326 - 332, Oct. 2003.
- DELAPORTA, P. et al. Clinical phenotype and genetic analysis of RPS19, RPL5, and RPL11 genes in Greek patients with Diamond Blackfan Anemia. **Pediatric blood & cancer**. Hoboken, v. 61, n.12, p. 2249 - 2255, Dec. 2014.
- EID, A. J. et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. **Clinical Infectious Diseases**. Chicago, v. 43, n. 1, p. 40-48, Jul. 2006.
- EID, A. J.; CHEN, S. F. Human Parvovirus B19 in Solid Organ Transplantation. **American Journal of Transplantation**. Copenhagen, v. 13, n. s4, p. 201-205, Mar. 2013.
- ESLEV, A. J.; SOLTAN, A. Pure red-cell aplasia: a review. **Blood reviews**. Edinburgh, v.10, n.1, p.21-28, Mar. 1996.
- FISCH, P.; HANDGRETINGER, R.; SCHAEFER, H. E. Pure red cell aplasia. **British Journal of haematology**. Oxford, v.111, n.4, p.1010-1022, Dec. 2000.

FIGUEIREDO, R. et al. Occurrence of parvovirus B19 in Manaus, AM. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v. 38, n.5, p.396-398, Set./Out. 2005.

FALLAHI, S.; AKBARIAN, M.; DABIRI, S. Pure Red Cell Aplasia as a Presenting Feature in Systemic Lupus Erythematosus and Association with Thymoma, Hypothyroidism and Hypoparathyroidism: a Case Report and Literature Review. **Iranian journal of allergy, asthma, and immunology**. Tehran, v. 13, n.2, p.138-143, Apr. 2014.

GONÇALVES, C. et al. Avaliação longitudinal da infecção por Parvovírus B19 entre Grávidas em Ribeirão Preto, SP. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.25, n.5, p. 317-321, Jun. 2003.

GARCIA, S.O. **O Significado das variantes do eritrovírus em pacientes com citopenias de origem desconhecida**. 2010. 169f. Dissertação (mestrado em processos imunes e infecciosos) da Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, 2010.

GUIDOZZI, F.; BAILOT, D.; ROTHBERG, AD. Human B19 parvovirus infection in an obstetric population: a prospective study determining fetal outcome. **The Journal of reproductive medicine**. Chicago, v. 39, n.1, p.36-38, Jan. 1994.

GARCIA, S. O.; SABINO, E. C.;MAETINEZ, G.M. Células infectadas pelo eritrovírus B19. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, v. 31, n. 1, p. 54, Jan./Fev. 2009.

GELLER, M.; SCHEINBERG, M. A. Doença Imuno - hematológicas. In: SCHEINBERG, M. (Org). **Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas**. Rio de Janeiro: Elsevier, v.2. 2015. P. 334.

HOFFBRAND, V. Anemias aplástica, diseritropoiéticas e secundárias. In: PETTIT, J. (Org). **Atlas colorido de hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 2001. p. 112-213.

HEEGAARD, E.D.; BROWN, K.E. Human parvovirus B19. **Clinical microbiology reviews**. Washington, v. 15, n. 3, p. 485 – 505, Jul. 2002.

HEMOBRÁS (Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia). RISCOS E IMPACTOS DA PARVOVIROSE EM HEMOTERAPIA E NO USO DE HEMODERIVADOS. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <http://www.sms.rio.rj.gov.br/>. Acesso em: 10 de Abr. de 2016.

INSA (Instituto Nacional de Saúde). **Infecção por parvovírus B19 durante a gravidez: análise retrospectiva de casos suspeitos diagnosticados no INSA (2009-2012)**. Lisboa, 2013. Disponível em: http://www.insa.pt/sites/INSA/_artigo8.pdf. Acesso em: 10 de Maio de 2016.

IAPO (International Alliance of Patients' s Organizations). **Medicamentos biológicos e bioequivalentes**. London, 2013. Disponível em: <https://www.iapo.org.uk/sites> . Acesso em: 23 Abr. 2016.

KONEMAN, E. Detecção direta de vírus em amostras clínicas. In: WASHINGTON, W. (Org). **Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas colorido**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. P. 1357.

KHAN, F. et al. Subcutaneous bortezomib is highly effective for pure red cell aplasia after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. **Transfusion Medicine**. Minneapolis, v. 24, n. 3, p. 187 – 188, May 2014.

KASAMATSU, H.; NAKANISHI, A. How do animal DNA viruses get to the nucleus?. **Annual review of microbiology**. Palo Alto, v. 52, n. 1, p. 627 – 686, Oct. 1998.

KODURI, P. R. Novel cytomorphology of the giant proerythroblasts of parvovirus B19 infection. **American journal of hematology**. New York, v. 58, n. 2, p. 95 – 99, Jun. 1998.

LASSEN, J. et al. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. **American journal of epidemiology**. Baltimore, v. 76, n. 9, p. 803 – 807, Nov. 2012.

LIMA, L. et al. Crise aplásica como forma de apresentação de anemia hemolítica hereditária. **Acta Pediátrica Portuguesa**. Lisboa, v. 35, n. 1, p. 71 – 75, Jan/Fev. 2004.

MALHOTRA, P. et al. Spectrum of pure red cell aplasia in adult population of north-west India. **Hematology**. Newark, v. 13, n. 2, p. 88 – 91, Apr. 2008.

OLIVEIRA, M. et al. Vigilância epidemiológica: Parvovirus B19 genótipo 1. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo, v. 67, n.1, p.69 - 72, Mar. 2008.

SANABANI, S. et al. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. **Journal of clinical microbiology**. Washington, v. 44, n. 2, p.604-606, Feb. 2006.

SETÚBAL, S. et al. Manifestações clínicas associadas ao Parvovírus Humano B19, incluindo a anemia persistente na Aids e em outras formas de imunodepressão. **Jornal Brasileiro de doenças Sexualmente Transmissíveis**. Rio de Janeiro, v.13, n.4, p.55-60, Jun. 2001

SETÚBAL, S. et al. Clinical presentation of parvovirus B19 infection in HIV-infected patients with and without AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba, v.36, n.2, p.299-302, Mar./ Apr. 2003.

SHABANI, Z. et al. Relation between parvovirus B19 infection and fetal mortality and spontaneous abortion. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**. Tehran, v. 29, n. 197, p.1-6, Jan. 2015.

SLAVOV, S. et al. Frequent human parvovirus B19 DNA occurrence and high seroprevalence in haemophilic patients from a non-metropolitan blood centre, Brazil. **Transfusion Medicine**. Oxford, v.24, n.2, p.130-132, Apr. 2014.

VINCENS, N. et al. Anemia crônica no pós-transplante renal: parvovirose B19. **Revista Brasileira de Nefrologia**. São Paulo, v. 34, n. 3, p. 303 – 308, Jul./Set. 2012.

YOSHIDA, Y. Historical review. The light and shadow of Paul Kaznelson: his life and contribution to hematology. **Annals of hematology**. Berlin, v.87, n.11, p.877-879, Oct. 2008.

YOUNG, N. S.; BROWN, K.E. Parvovirus B19. **The New England journal of medicine**. Boston, v.350, n.6, p.586-597, Feb. 2004.

ZHANG, W. et al. Parvovirus B19V DNA contamination in Chinese plasma and plasma derivatives. **Journal Of Translational Medicine**. London, v. 10, n.1, p.194, Sep. 2012.